Untersuchungen über die Wirkung intravenöser Salvarsaneinspritzungen auf die Zusammensetzung des Urins.

Inaugural-Dissertation

verfasst und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

K. Bayer. Julius-Maximilians Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Günther Schoenborn
Medizinal-Praktikant

aus

Pless (Ober-Schlesien).

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

Mainz 1913
Druck von Oscar Schneider.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Referent: Herr **Prof. Dr. Zieler.**

Literatur-Verzeichnis.

Alt. Berliner klinische Wochenschrift 1910. Referat Nr. 27. (Berl. med. Gesellschaft 22. VI. 1910).

Arnold. Dissertation: „Über orthotische Albuminurie und ihre Beziehung zur Tuberkulose, mit besonderer Berücksichtigung der Hauttuberkulose und Syphilis".

Bendig. Deutsche Medizinische Wochenschrift 1911 No. 50 (Über das Verhalten des Zuckers im Urin).

Blaschko. Berliner klinische Wochenschrift. (Kritische Bemerkungen zur Ehrlich-Hata-Behandlung.)

Buschke und Zernick. Archiv für Dermatologie Band 106 (zur Kenntnis der Lebererkrankungen im Frühstadium der Syphilis).

Dorn. Archiv für Dermatologie Januar 1912 (zum Blutbild bei Lues nach Salvarsaninjektion).

Duhot. Münchner Medizinische Wochenschrift 1911 No. 40 (Über einen schweren Fall von syphilitischen Icterus während einer Behandlung mit Hectin, Heilung durch Salvarsan).

Eitner. Münchner Medizinische Wochenschrift 1910 No. 45 (Blasenstörungen und andere schwere Nierenerscheinungen nach einer Injektion von Ehrlich 606).

Finger. Wiener klinische Wochenschrift 1910 No. 47 (Behandlung der Syphilis mit Ehrlichs Arsenobenzol).

Freannini. Deutsche Medizinische Wochenschrift Referat No. 43 1911.

Galewsky. Münchner Medizinische Wochenschrift 1911 No. 16 (Gesellschaft für Natur- und Heilkunde zu Dresden 1911. II. Referat).

Hofmann. Münchner Medizinische Wochenschrift 1911 No. 33 (Icterus mit letalen Ausgang nach Salvarsan).

Klausner. Münchner Medizinische Wochenschrift 1911 No. 11 (Ver. deutscher Ärzte in Prag 9. XI.) (Über Icterus nach Salvarsan).

Klein. Dermatologische Zeitschrift Heft II, Warschauer Ärzteverein 16, V.

Lévy-Bing und Duroeux. Monatshefte für praktische Dermatologie No. 11 Band 54 (Intravenöse Salvarsaninjektion mittels neutraler, wässriger Lösung).

Marschalko. Wiener klinische Wochenschrift 1911 No. 41.

Michaelis. Deutsche Medizinische Wochenschrift 1910 No. 49 (Die Ehrlich'sche Behandlung in der inneren Medizin).

Mohr. Medizinische Klinik 1911 No. 16 (Über Nierenschädigungen durch Salvarsan).

Morata. Monatshefte für praktische Dermatologie Bd. 53 April (Ein Fall von Syphilis, behandelt mit Salvarsan und darauf gefolgter Tod).
Pinkus. Medizinische Klinik 1910 Umfrage No. 37.
Rille. Medizinische Klinik 1910 Umfrage No. 38.
Ritter. Münchner Medizinische Wochenschrift 1910 No. 43 (Erfahrungen mit Ehrlich 606.
Schwaer. Münchner Medizinische Wochenschrift 1912 No. 9.
Schmitt A. Deutsche Medizinische Wochenschrift 1912 No. 29 (Weitere Erfahrungen mit Salvarsan).
Schlesinger. Wiener klinische Wochenschrift 1910 No. 46 (Gesellschaft für innere Medizin 3. XI. Referat).
Stumpke und Brinkmann. Berliner klinische Wochenschrift 1912 No. 7 (Zur toxischen Wirkung des Salvarsans).
Savnick. Wiener klinische Wochenschrift (Gesellschaft der Ärzte Wiens für innere Medizin 2. XII. No. 49).
Takaski und Mijabe. Dermatologisches Zentralblatt Bd. 15 No. 6.
Tauaka und Dohi. Deutsche Medizinische Wochenschrift 1911 No. 48 (Unsere Erfahrungen über die Salvarsanbehandlung im Laufe eines Jahres).
Umber. Münchner Medizinische Wochenschrift 1911 No. 47 (Zur visceralen Syphilis, Pankreatitis syphil. mit Diabetes, akute gelbe Leberatrophie und ihre Heilung durch Salvarsan).
Werther. Münchner Medizinische Wochenschrift 1910 No. 48 (Meine bisherigen Erfahrungen mit 606).
Weintraud. Verein der Ärzte Wiesbadens 7. XI. cf. Berliner klinische Wochenschrift 1910 No. 47.
Waelsch. Wiener klinische Wochenschrift Ver. deutscher Ärzte Prag 4. XI. Referat No. 47.
Zieler. Deutsche Medizinische Wochenschrift 1910 No. 4 (Erfahrungen mit Ehrlich-Hata 606).

Seitdem das Salvarsan immer mehr ein Gemeingut von Krankenhäusern und Ärzten geworden ist, liegen zahlreiche Untersuchungen über dessen Verarbeitung im menschlichen Organismus vor. Die meisten dieser allerdings fast nur kasuistischen Berichte beziehen sich auf die Wirkung (resp. Schädigungen) auf Leber und Nieren, sowie auch auf den Stoffwechsel. Hier sind es vor allem Beobachtungen über das Auftreten von icterischen Erscheinungen von Nephritiden und teilweise auch Berichte über transitorischen Diabetes.

Natürlich ist hier von vornherein nicht zu entscheiden, wie weit die Veränderungen etwa auf das Salvarsan allein zu beziehen sind, wie weit dabei die Syphilis oder vielleicht auch andere Schädigungen von Bedeutung sind.

Wie schwierig die Verhältnisse liegen, geht zur Genüge aus der Literatur hervor.

So berichtet A. Hofmann über einen schweren Icterus infolge akuter gelber Leberatrophie, der zum Tode führte.

15jähriger Junge mit einer Iritis, nach Anamnese und Befund tuberkulöser Natur. Da aber die Seroreaktion positiv war, wurde zuerst eine Einreibungskur verordnet, während der die Symptome zurückgingen. Als sich noch eine Iritis am anderen Auge entwickelte, wurde zur Salvarsanbehandlung geschritten. Am 21. 2. 11 0,3 gr Salv. intravenös, abends etwas Fieber. Am 27. 2. 0,3 Salv. intramusculaer. Am 8. 4., als Patient schon entlassen werden sollte, trat ein fieberhafter Magendarmkatarrh auf, zu dem sich bald (am 13. 4.) ein Icterus hinzugesellte. Als sich jedoch trotz strengster Diät und der sonst üblichen Therapie der Zustand nicht besserte, und außerdem die Leberdämpfung sich verringerte, wurde die Diagnose auf akute gelbe Leberathropie gestellt. Die Sektion bestätigte dies. Hofmann erklärt wohl mit Recht den Fall als eine infectiös-toxische Erkrankung (Syphilis? Magendarmkatarrh?), schreibt aber auch dem Salvarsan eine wesentliche Wirkung zu. Dafür aber scheint der Beweis zu fehlen, da es sich nach dem Verlauf

ebenso gut um eine akute gelbe Leberatrophie infolge von Syphilis (lange Dauer — fast 2 Monate — zwischen wohl ungenügender Salvarsanbehandlung und Ausbruch des Icterus), wahrscheinlicher aber auch um eine solche infolge der fieberhaften (also wohl infektiosen) Darmerkrankung gehandelt haben kann. Es liegen auch bereits mehrere Berichte über schweren Icterus, selbst über akute gelbe Leberatrophie infolge von Syphilis, vor, die durch Salvarsan geheilt wurden.

So berichtet Umber von einer akuten gelben Leberatrophie, die durch Salvarsan geheilt wurde.

19 jähriges Mädchen, vor 3 Monaten Ulcus durum, war unter Schwäche und Hinfälligkeit an einem hochgradigen Icterus erkrankt. Die vergrößerte Leber war vor der Injektion schon um 1 $^1/_2$ Finger zurückgegangen. Im Harn fand sich Tyrosin und Leucin. Am vierten Tage der Beobachtung 0,4 Salvarsan intravenös. Darauf schneller Rückgang des Icterus, Verkleinerung der Leberdämpfung und bald völlige Genesung.

Über einen ähnlich schweren Fall von Icterus berichtet Duhot.

49 jähriger Patient, 95 kg Gewicht, ohne besondere Anamnese, mit Primäraffekt. Trotz vorausgegangener Arsenbehandlung (Hectin vom 9. 7. — 9. 8. 1910) entwickelte sich ein syphilitischer Icterus, der durch intramusculaere Salvarsananwendung (am 14. 9. 0,5 gr Salv. intramusculaer und am 15. 9. 0,5 gr Salv. intramusculaer) schnell der Heilung zugeführt wurde. Zwei Tage nach der zweiten Injektion war der Icterus schon fast ganz zurückgegangen. Nach 4 Wochen fühlte sich Patient vollkommen wohl.

Über Auftreten von vorübergehenden icterischen Erscheinungen verschiedenen Grades liegen mehr Veröffentlichungen vor. So ist unter anderem katarrhalischer Icterus beobachtet worden, zweimal von Rille, einmal von Pinkus, 19 Tage p. inj., einmal von Waelsch mit starker Urobilinurie. Ähnliche Beobachtungen liegen auch sonst vor. Doch ist die Beziehung zum Salvarsan allein nicht immer deutlich. Es handelt sich bei den Fällen mit schweren Erscheinungen auch meist um solche nach intramusculaerer (bzw. subcutaner) Anwendung, so daß hier Umwandlungen (bzw. Abbau) des Salvarsans im Depot von Bedeutung sein könnte. Auf die Möglichkeit eines allein durch

Salvarsan bedingten Icterus weisen Stümpke und Brückmann hin. Nach 0,6 Salvarsan intravenös trat — es handelte sich um einen Patienten mit frischer primärer Syphilis und noch negativer Seroreaktion — nach 2 Stunden ein Icterus auf, der nach 6 Tagen wieder verschwand. Als nach 5 Tagen wiederum 0,6 gr Salvarsan intravenös gegeben wurde, trat am folgenden Tage wieder ein Icterus auf, der nach 4 Tagen zurückging.

Uns erscheint die Annahme eines Salvarsan icterus hier berechtigt, nur glauben wir, daß auch die hohe Dosis verantwortlich zu machen ist, zumal jedesmal starke allgemeine Beschwerden vorhanden waren.

Auch Lévy-Bing und Duroeux berichten darüber. Von ihren beiden Fällen war der eine Patient ein starker Alkoholiker, der andere hatte lange Jahre in den Tropen gelebt. Den dadurch bedingten Schädigungen gaben sie die Schuld. Auch hier ging der Icterus jedesmal schnell wieder zurück.

Klausner ist sogar der Ansicht, daß subicterische Erscheinungen ziemlich oft auftreten, und meist auch mit Urobilinreaktion. Große Mengen von Urobilin und Bilirubin fand er bei einem Patienten 14 Tage p. inj.

Savnick hatte bei 24 von 30 Fällen eine positive Urobilinreaktion nach der Infektion zu verzeichnen. Auch sonst berichten eine Reihe von Autoren über vorübergehende Steigerung der Urobilinausscheidung (Dorn u. a.).

Im scheinbaren Gegensatze hierzu berichten andere Autoren über Fälle, bei denen ein syphilitischer Icterus nach Salvarsan verschwand. Dies ist nicht wunderbar. Denen wie wir es schon bei der akuten gelben Leberatrophie gesehen haben, kann das Salvarsan wie andere syphilitische Erkrankungen auch syphilitische Erkrankungen der Leber günstig beeinflussen. Von einem syphilitischen Icterus berichtet uns z. B. Alt, wo nach 0,4 gr Salvarsan intravenös der Icterus nach 9 Tagen vollkommen verschwunden war. Schlesinger dagegen sah bei einem derartigen Icterus nach der Salvarsaninjektion eine Verschlimmerung auftreten (allerdings intramusculaere Injektion).

Als Erklärungen für diese Erscheinungen geben die Autoren folgende an. Michaelis unterscheidet zunächst intravenöse und intramusculaere Injektionen und kommt dabei zu dem Resultat: „Während bei intravenösen Injektionen unter der reduzierenden

Wirkung des Blutes kaum Gelegenheit gegeben ist zur Bildung von giftigen Oxydationsprodukten der Arsenverbindungen, so ist dagegen bei der intramusculaeren Injektion, wo es zu einschränkenden Infiltraten kommt, unter der oxydierenden Wirkung der eingewanderten Leucocytenmasse sehr viel eher die Möglichkeit, giftige Oxydationsprodukte zu liefern." Das wären also Momente, die keine direkten Beziehungen mehr zum Salvarsan haben. Klausner hat für das Erscheinen eines Icterus nach einer Salvarsaninjektion folgende Erklärung: „Bei der Syphilis ist auch irgend eine Insufficienz der Leber vorhanden. Diese muß bei dem gesteigerten Erythrocytenzerfall mit einem gesteigerten Auftreten von Urobilien antworten. Ist die Steigerung sehr groß, so tritt ein Icterus auf." Diese Theorie würde bei dem Fall von Stümpke und Brückmann kaum stimmen, da hier (negativer Seroreaktion) kaum eine Schädigung der Leber durch Syphilis anzunehmen ist. Sie wird jedenfalls nicht für alle Fälle zutreffen. Daß bei der Syphilis eine Leberschädigung nicht selten ist, geht aus den Beobachtungen von Buschke und Zernick hervor. Je nach der Schwere dieser infectiös-toxischen parenchymatösen Schädigung könnte sehr wohl einmal sofort eine Besserung, das andere Mal erst eine Verschlimmerung auftreten (s. o.). Wir können uns deshalb vorstellen, daß eine durch Syphilis bedingte Schädigung der Leber, die zunächst keine klinischen Erscheinungen macht, durch die Wirkung des Salvarsans so gesteigert wird, daß ein Icterus zustande kommt, der dann nach kürzerer oder längerer Zeit verschwindet.

Ziemlich zahlreich sind in der Literatur auch die Veröffentlichungen über Änderungen im Stoffwechsel nach Salvarsaninjektionen.

Abgesehen von den Berichten über Körpergewichtszu- (Ritter, Weintraud u. a.) und abnahmen (Zieler, Blascko u. a.) haben wohl ein größeres Interesse die über transitorischen Diabetes.

Besonders beachtenswert sind hier die Veröffentlichungen von Bendig. Von 560 behandelten Fällen sah er nur zweimal Zucker nach Salvarsananwendung auftreten. Bei einem Syphilitischen, der eine intravenöse Salvarsaninjektion von 0,6 gr bekam, trat nach 24 Stunden ein Zuckergehalt des Urins von 0,76 % auf. Wie lange die Zuckerausscheidung anhielt, konnte

leider nicht weiter verfolgt werden, da der Patient gleich das Krankenhaus verließ.

Bei einem Patienten mit Lichen ruber planus trat ebenfalls nach einer intravenösen Salvarsaninjektion von 0,6 gr binnen 24 Stunden ein Zuckergehalt des Urins von 0,32 % auf. Nach 2 Tagen war derselbe auf 0,65 % gestiegen, um dann wieder schnell zu fallen. 9 Tage p. inj. war der Patient zuckerfrei; später stellte sich auch kein Zucker mehr ein. In 4 Fällen war vor der Salvarsananwendung schon Zucker vorhanden. Es handelte sich um Syphilitische. Zwei von diesen Patienten waren nach 24 Stunden zuckerfrei. Bei dem dritten Patienten, der 0,6 gr Salvarsan intravenös bekommen hatte, fiel der Prozentsatz von 0,98 % auf 0,15 % innerhalb 24 Stunden. Da der Patient das Krankenhaus verließ, war eine weitere Beobachtung nicht mehr möglich. Der vierte Patient bekam 0,5 gr Salvarsan intravenös. Vorher war der Zuckergehalt 0,32 %, nach 24 Stunden 0,5 %, nach 8 Tagen 0,65 %, nach 12 Tagen aber war kein Zucker mehr nachzuweisen.

Auch ein Fall von Umber verdient besonderes Interesse.

42 jähriger Herr, im Jahre 1898 Ulcus durum, das mit zwei spezifischen Kuren behandelt wurde. Im Sommer 1909 dyspeptische Beschwerden, Schmerzen im Epigastrium; im Urin 0,54 % Zucker. Vor 2 Monaten vorübergehender Icterus.

Beobachtung vom 1. 9. — 21. 9. 1910. Mangelhafter Appetit, Druckempfindlichkeit im Epigastrium. In der Gegend der Pancreas druckempfindliche Resistenz. Am zweiten Tage nach der Aufnahme 5,4 % Zucker. Am 15. Tage der Beobachtung 0,4 gr Salvarsan nach Wechselmann, nachdem die Diagnose „Pancreatitis syphilitica“ gestellt worden war. In den nächsten Tagen Abnahme der Resistenz, der Stuhl ist fettreich, die Kohlenhydrattoleranz stieg andauernd. Patient ist seitdem ohne Beschwerden, lebt ohne jede Kohlenhydratbeschränkung und ist frei von Zucker.

Also auch hier auf der einen Seite die günstige Beeinflussung des Diabetes bzw. der Zuckerausscheidung infolge von Syphilis, auf der anderen das vorübergehende Auftreten von Zucker nach Salvarsan bei Syphilis und Lichen ruber planus. Es müssen hierbei also außer dem Salvarsan als auslösendes Moment und der Syphilis auch noch andere Dinge von Be-

deutung sein. Ob bei dem Fall von Lichen ruber planus dieser oder eine schon vorhandene Neigung zur Zuckerausscheidung anzuschuldigen ist, bleibt unentschieden.

Noch größeres Interesse als die icterischen Erscheinungen und die Änderungen im Stoffwechselhaushalt haben, da sie sich wesentlich häufiger finden, die Berichte über nach Salvarsananwendung entstandene Nierenveränderungen wachgerufen. Es sind schon eine ganze Reihe derartiger Fälle bekannt geworden, bei denen nach Salvarsaninjektionen sich Nierenschädigungen durch Auftreten von Albumen zeigten, auch echte Nierenentzündungen (haemorrhagische) sowie völlige Anurie ist öfters beschrieben worden.

Als leichteste Störung müssen wir Änderungen in der Menge der Harnausscheidung auffassen. So hat man in einzelnen Fällen eine Polymurie, im anderen wieder eine Verminderung der Harnmenge beobachtet, selbst ohne jede Veränderung wie z. B. Albumenausscheidung neben Harnverminderung, die auch von einzelnen Autoren beobachtet worden ist. Auch auf das nicht allzu seltene Auftreten von Cylindurie ist von Schlesinger u. a. hingewiesen worden. Andere haben diese Beobachtungen wieder nur selten machen können. Jedenfalls handelte es sich hier um vorübergehende, an sich bedeutungslose Erscheinungen, die stets in einigen Tagen wieder verschwanden und meist nur bei besonders darauf hingerichteter Untersuchung gefunden worden sind. Wesentlicher ist schon das Auftreten einer Eiweißausscheidung im Anschluß an eine Salvarsaninjektion. Hierüber liegen zahlreiche Berichte vor von den verschiedensten Autoren. So gibt z. B. Schlesinger an, daß er in der Hälfte der Fälle transitorische Albuminurie oder Cylindurie ohne Albumen gesehen habe. Es hat sogar den Anschein, als ob leichte derartige Störungen früher häufiger beobachtet, und bei vorwiegend intravenöser Salvarsananwendung seltener aufgetreten wären. Ebenso wie bei einfacher Albumenausscheidung, liegen auch reichliche Berichte vor über das Auftreten einer Nephritis nach Salvarsaninjektion. So berichtet z. B. Werther folgendes:

Ein 17jähriges Mädchen bekam nach 0,25 gr Salvarsan intravenös eine akute haemorrhagische Nephritis, die 8 Tage später wieder abgeheilt war. Die Patientin erkrankte jedoch

später wiederum an einer haemorrhagischen Nephritis, ohne mit Salvarsan behandelt worden zu sein. Hier handelt es sich meistens um eine starke Empfindlichkeit der Nieren, die allerdings auch erst durch die Salvarsanbehandlung geweckt sein könnte.

Auch andere Formen von Nephritis sind mehrfach beschrieben worden, so z. B. solche mit Ausscheidung von verfetteten Epithelien mit Wachszylinder, schon in den ersten Tagen nach der Einspritzung. Da wir über derartige Fälle nicht verfügen, wollen wir von einer kritischen Besprechung dieser Beobachtungen absehen und nur darauf hinweisen, daß das Auftreten von Albumen oder reiner Nephritis nach Salvarsan durchaus noch nicht einen ursächlichen Zusammenhang beweist. Manche Beobachtungen sprechen sogar direkt dafür, wie z. B. das Auftreten von Wachszylindern, daß von vornherein geschädigte Nieren oder latente Nephrititiden vorhanden gewesen sind. Eine chronische Nephritis mäßigen Grades, bei der z. B. zur Zeit kein Eiweiß ausgeschieden wird, kann ja, wenn anamnestische Angaben fehlen, leicht der Beobachtung entgehen und erst bemerkt werden, wenn eine weitere Schädigung, wie sie das Salvarsan zweifellos darstellen kann, zu einem Wiederaufflackern des Prozesses führt oder die Steigung einer Nierenschwäche zur (toxischen) Nephritis führt.

In dieser Weise möchten wir einen von Mohr berichteten Fall auffassen, den Mohr allerdings wegen der gleichzeitigen Symptome einer Arsenintoxikation, als reine Salvarsanschädigung auffaßt.

34jähriger Mann. Beginnende Paralyse, kein Albumen. 0,48 gr Salvarsan intravenös. Bald nach der Injektion Schüttelfrost, Fieber bis 40,8°, Erbrechen und Kollaps. 9 Stunden p. inj. Albumen 1 %, Wachszylinder, körnige zum Teil verfettete Nierenpithelien. Hyatine Zylinder spärlich, rote Blutkörperchen garnicht; weiße nur vereinzelt. Am fünften Tage Urin wieder eiweißfrei.

Trotz des schnellen Verschwindens der Nierenveränderungen scheint uns bei dem Vorhandensein einer beginnenden Paralyse eine latente Nierenschädigung nicht ausgeschlossen.

Eine solche Schädigung der Nieren bewirkt natürlich auch die Syphilis, und so könnten manche Nephrititiden nach Sal-

varsan auch auf Rechnung der vorhandenen Syphilis zu setzen sein. Denn bei vorhandener syphilitischer Nephritis, die durch Salvarsan geheilt wird, genau so wie durch Quecksilber, sind des öfteren vorübergehende Verschlimmerungen beobachtet worden. Hieraus, wie aus dem Auftreten vorübergehender, insbesondere haemorrhagischer Nephrititiden von der Dauer weniger Tage, müssen wir natürlich schließen, daß das Salvarsan unter bestimmten Umständen zu einer Schädigung der Nieren führen kann. Hat so z. B. die Syphilis eine gewisse Schädigung der Nieren gesetzt, aber ohne daß diese ohne weiteres nachweisbar ist, so kann eine nachfolgende Salvarsaninjektion leicht zum Auftreten einer auch klinisch nachweisbaren Nephritis führen, die dann als Syphilisfolgen natürlich schnell verschwindet. Die meisten der berichteten Fälle müssen wohl so aufgefaßt werden, daß bei vorhandener, durch die Syphilis bedingter Schädigung, das Salvarsan nun als auslösendes, nicht als ursächliches Moment gewirkt hat. Derartige Erscheinungen wären also der Jenisch-Herxheimerschen Reaktion an der Haut vergleichbar.

Andererseits sah Galewsky bei einem Patienten dreimal nach intravenöser Salvarsaninjektion eine haemorrhagische Nephritis auftreten, die jedesmal in kurzer Zeit sich zurückbildete. Auch hier liegt aber vielleicht wie im Falle Werther eine besondere Empfindlichkeit vor.

Ähnlich drücken sich auch Dohi und Tanaka, Takaski und Mijabe aus: „Gesunde Nieren reagieren nicht, resp. werden nicht gereizt, kranke antworten mit Albumenausscheidung."

Wir möchten auch annehmen, daß bei den ganz schweren Fällen irgendwelche andere Momente mitgespielt haben, und daß für die berichteten Todesfälle, insbesondere unter den Erscheinungen einer Anurie, kaum das Salvarsan allein verantwortlich gemacht werden kann. Von derartigen Fällen möchten wir folgende anführen.

Von einem Todesfall berichtet Morata. 21 jähriger, angeblich ganz gesunder, Patient verstarb im Koma nach einer intravenösen Salvarsaninjektion von 0,4 gr. Hier hatte sich vorher vollkommene Anurie eingestellt. Morata erklärt sich den Todesfall durch die toxische Wirkung des Arsens. Dieses habe eine Hyperaemisierung der Harnkanälchen hervorgerufen

und damit eine Funktionsbehinderung und völlige Aufhebung der Nierenfunktion.

Von einer schweren Nephritis nach einer Salvarsaninjektion hören wir von Marschalko.

23jähriger Patient bekam 0,25 gr Salvarsan intravenös. Einige Stunden darauf große Schwäche und Fieber 40,7. Hierzu gesellte sich noch vollkommene Anurie. In der darauf folgenden Nacht traten Diarrhoen auf; der mit dem Katheter entleerte Urin wies Eiweiß, rote sowie weiße Blutkörperchen auf. Erst nach 4 Tagen besserte sich der Zustand wieder. Ob bei diesem Patient nicht zersetzte Präparate angewandt worden sind, erscheint nicht ausgeschlossen. (Vergl. Eitner.) Gegen die Auffassung als Salvarsanschädigung spricht die Seltenheit derartiger Beobachtungen. Meist sind leider die Berichte so wenig genau, daß eine Beurteilung schwer ist, bzw. zum Teil haben uns nur wenig eingehende Referate (Morata) zur Verfügung gestanden.

Was sich nun in der ganzen Literatur auf die Nebenwirkungen des Salvarsans resp. seine Schädigungen bezieht, bezieht sich fast nur auf Beobachtungen bei der Behandlung der Syphilis. Über die Wirkung des Salvarsans selbst, insbesondere auf die Zusammensetzung des Harns bzw. über durch Salvarsan bedingte und durch die Harnuntersuchung festzustellende Veränderung innerer Organe, liegen trotz der sehr reichlichen Literatur systematische Untersuchungen kaum vor.

Deshalb habe ich über das Verhalten des Harns nach intravenösen Salvarsaninjektionen sowohl bei Syphilis wie bei anderen Erkrankungen in der Würzburger Hautklinik (Prof. Dr. Zieler) an der Hand von 50 Fällen mit 93 Injektionen Untersuchungen angestellt.

Es wurde hierbei so verfahren, daß der Urin jedes Patienten vor der Infusion und öfters darnach untersucht wurde. Wenn pathologische Veränderungen sich zeigten, wurde bis zu deren Aufhören die Untersuchung fortgesetzt. Es wurde dabei das Verhalten bzw. Auftreten folgender Substanzen berücksichtigt.

Eiweiß, reduzierende Substanzen, resp. Zucker, ferner Blut, die Gallenfarbstoffe Bilirubin, Urobilin, Urobilinogen und noch die „Diazoreaktion“. Das Auftreten von Zylindern ohne Eiweiß wurde nicht besonders kontrolliert, da es an sich

bedeutungslos ist und nach den verschiedensten Medikamenten vorübergehend beobachtet wird. Ebenso wurde aus den gleichen Gründen nicht auf Harnvermehrung oder -Verminderung Rücksicht genommen.

Als Reagentien wurden benutzt:

Für Eiweiß die Kochprobe mit nachfolgendem Zusatz von Essigsäure und die Unterschichtungsprobe mit Salpetersäure;

für reduzierende Substanzen die Trommersche Probe.

Da in unseren Fällen der Ausfall dieser Probe niemals den Verdacht auf eine Zuckerausscheidung nahe legte, wurde auf weitere Methoden zum Nachweis von Zucker verzichtet.

Für den Nachweis von Blut: die Kochprobe mit Kalilauge, mitunter auch die Probe mit Terpentinöl und Gujaktinktur.

Für den Bilirubinnachweis die Unterschichtungsprobe mit Salpetersäure, für Urobilin der Fluoressenznachweis und ebenfalls die Unterschichtungsprobe mit Salpetersäure;

für Urobilinogen das „Ehrlichsche Reagenz" (Dimethylparaminobenzaldehyd).

Da bei den beiden letzten Reagentien die Beurteilung je nach dem Beobachter verschieden sein kann, und auch für den Untersucher selbst es schwer sein kann, zu sagen, ob die Fluorescenz bei der Urobilinprobe oder die Rötung bei der Urobilinogenprobe bei einer zweiten Untersuchung stärker ist als z. B. vor 6 Stunden, wurde folgendermaßen verfahren. Die entleerten Urine — vor und nach den Injektionen, meistens in einem Zeitraum von 24 Stunden — wurden aufgehoben, und dann erst die Reaktion angestellt. Durch den Vergleich ließ sich dann leicht entscheiden, ob eine stärkere Reaktion vorhanden war oder nicht. Untersucht wurden wahllos der Reihe nach alle mit Salvarsan behandelten Fälle, also nicht bloß solche von Syphilis. Um zu entscheiden, ob Salvarsan bei Syphilis auf den Harn anders wirkt als bei anderen Erkrankungen, wurde auch eine Reihe Kranker mit Salvarsan behandelt, die an Gonorrhoe, Lupus, Ekzem, Ulcera cruris, Psosiasis, Impetigo contagios u. s. f. litten.

Voraus will ich schicken, daß wir bei allen Krankheiten, natürlich abgesehen von Syphilis — nie einen deutlichen therapeutischen Effekt zu sehen bekamen. Wir konnten wohl einmal

bei einem Psoriasisfalle wie bei Lupösen bald nach der Injektion eine Reaktion im Sinne der Herxheimerschen sehen, und 24 Stunden darauf schienen die Psoriasiseffloreszenzen etwa blasser zu werden; sonst war eine Wirkung nicht zu erkennen. Bei der Gonorrhoe hatten wir ganz im Gegensatze zu Stühmer auch nicht die geringste Besserung eintreten sehen. Ich möchte beinahe von einer Verschlimmerung reden. Die Gonococcen blieben, ebenso der Eitergehalt, es schien eigentlich eher eine Vermehrung beider aufzutreten. Bemerken will ich noch, daß dort, wo der Urin eine Stunde nach der Injektion untersucht wurde, die Patienten eine Stunde lang gestanden hatten, um gleichzeitig auf Vorhandensein einer orthostatischen Albuminurie prüfen zu können. (Vergl. Arnold.)

Bei den von mir verwendeten Fällen sind bedenkliche Komplikationen nie aufgetreten. Nur bei drei Patienten trat hohes Fieber — über 40° — ein und zwar nach der ersten Injektion, zweimal bei Syphilitischen und einmal bei einer Dermatitis herpetiformis (6 jähriger Junge). Bei der zweiten Injektion reagierten zwei wieder mit Fieber über 40°. Der eine dieser Fälle zeigte 24 Stunden p. inj. ein morbillenähnliches Arsenexanthem. Hinzugefügt sei, daß Patientin erst 0,2 dann 0,3 gr Salvarsan bekam und eine kompensierte Mitralinsufficienz hatte. Einige Male waren Kopfschmerzen und Erbrechen eingetreten, aber nie so stark, daß therapeutisch eingegriffen werden mußte. Dagegen waren intestinale Erscheinungen wie Diarrhoen sehr zahlreich. Auch sie waren nie so stark, daß sie irgendwelche Bedenken machten. Im Ganzen also nur Störungen, die öfters besonders nach größeren Salvarsandosen beobachtet wurden.

Wir glauben deshalb, daß die im Folgenden berichteten Ergebnisse nicht auf besonderen Verhältnissen beruhen, also Ausnahmen darstellen, sondern in ähnlicher Weise wohl auch sonst nach Salvarsanbehandlung sich feststellen lassen.

Abgesehen von meinen eigenen Untersuchungen berücksichtige ich noch die in der Würzburger Syphilidoklinik seit dem 1. 1. 1912 mit Salvarsan behandelten Syphilisfälle; nur diese, weil über die früheren bereits in den Arbeiten von Zieler bzw. Schmitt berichtet worden ist. Allerdings sind hier die Untersuchungen nur auf Eiweiß und reduz. Subst. resp. Zucker aus-

gedehnt, aber immer vor und 16 bis 24 Stunden nach der Injektion.

Ferner kommen noch die Resultate hinzu, die Herr Prof. Zieler bei seinen Privatpatienten hatte, ebenfalls Untersuchungen über Eiweiß und reduzierende Substanzen vor den Injektionen bis 7 bis 24 Stunden darnach.

Eiweißausscheidung.

Eiweiß fand sich nach vorhergehender negativer Reaktion in meinen Untersuchungen nie, weder nach Salvarsan noch nach Neo-Salvarsan. Im Gegenteil konnte ich bei einem Fall eine therapeutische Wirkung des Salvarsans beobachten, der zu erwähnen besonderes Interesse verdient.

Fall I. 22jähriges Mädchen Lues II. Nässende Papeln am Damm und Oberschenkel. Patientin zeigte zwar bei ihrer Aufnahme ins Spital keine Albumenausscheidung, aber eine starke orthostatische Albuminurie. Diese war auf Asurol sehr schnell verschwunden. Da das Mädchen einen phtisischen Habitus hatte und sonst auch suspekt auf Tuberkulose war, wurde zu diagnostischen Zwecken Tuberkulin gegeben. Darauf stellte sich wieder eine orthostatische Albuminurie ein. Diese war 2 Tage später noch vorhanden und verschwand schon 1 Stunde nach intravenöser Injektion von 0,3 gr Salvarsan! Als später noch einmal Tuberkulin (3 mg) gegeben wurde, wiederholte sich dasselbe. Auch diesmal verschwand die Eiweißausscheidung schnell auf Salvarsan.

Fall II. Dagegen verschwanden in einem anderen Falle — 17jähriges Mädchen Lupus faciei — die Folgen einer orthostatischen Albuminurie durch Salvarsan nicht gleich; nach 20 Stunden war die Reaktion negativ. Daß es sich hierbei wohl um die Nachwirkung einer leichten Nierenschädigung handelt, geht daraus hervor, daß bei derselben Patientin früher auf Salvarsan (2 intravenöse Injektionen), wenn sie nicht gestanden hatte, kein Albumen aufgetreten war.

Die seit dem 1. Januar 1912 beobachteten klinischen Fälle ergaben folgendes.

27 Patienten wurden mit Salvarsan behandelt (51 Injektionen).

Bei vorhergehender negativer Reaktion fand sich nach der Injektion Albumen nur in einem Falle vor.

Fall III. 17 jähriges Mädchen mit Lues II. Papulo-maculöses Exanthem des Abdomen Papeln an den Labien.

4. 3. Yoha 1,5 Albumen 0;
6. 3. Spuren von Eiweiß;
7. 3. Salvarsan 0,3 intravenös: Spuren von Eiweiß;
12. 3. Salvarsan 0,3 „ Albumenbefund unverändert.
14. 3. Entlassung: Albumen $^1/_2$ ‰.

Das Albumen ist hier mit im Anschluß an eine (intramusculaere) Salvarsaninjektion aufgetreten und durch folgende intravenöse Salvarsaninjektion nicht gesteigert worden. Daß es aber mindestens zum Teil durch die Salvarsananwendung bedingt war, geht daraus hervor, daß es später wieder verschwand. Allerdings handelt es sich hier zweifellos um eine starke Empfindlichkeit; denn während einer milden Hg-Behandlung trat sehr bald wieder Albumen auf, (nach der zweiten Asurolinjektion), das aber nach dem Aufhören der Behandlung allmählich sich verlor.

In zwei Fällen war vor den Injektionen schon Albumen vorhanden. Diese verhielten sich gegen das Salvarsan folgendermaßen:

Fall IV. 18 jähriges, schwächliches Mädchen, 50 kg Gewicht mit Primaeraffekt an den Labien. Bei der Aufnahme waren Spuren von Eiweiß vorhanden. Kurz vor der ersten Injektion (0,4 gr Salvarsan) war die Reaktion jedoch negativ. 4 Tage p. inj. wieder Spuren von Albumen, nachdem inzwischen eine Einreibungskur begonnen war, am Tage der neunten Einreibung. Nach 1 $^1/_2$ Monaten bekam Patientin noch zwei weitere Salvarsaninjektionen, 0,6 und 0,4 gr, nach denen kein Albumen mehr auftrat. 17 Tage nach der letzten Salvarsaninjektion wurde 0,75 gr Neo-Salvarsan intravenös gegeben. Nach 4 Tagen stellte sich wieder eine leichte Eiweißausscheidung ein, die drei Tage anhielt. Die nächste Neo-Salvarsaninjektion, 0,6 gr intravenös, rief keine Nierenreizung hervor, während auf die darauf folgenden zwei Tage später wieder Spuren von Albumen sich zeigten. Nach 1 $^1/_2$ Monaten trat trotz einer inzwischen beendeten Einreibungskur (40 Einreibungen) nach einer intravenösen Sal-

varsaninjektion (0,4 gr) kein Albumen mehr auf. Hier ist wohl die Albumenausscheidung durch Salvarsan bedingt, aber nur als vorübergehende Reizung (hohe Dosen?, Mitwirkung der Syphilis?, besondere Empfindlichkeit?) aufzufassen, da Quecksilber augenscheinlich keinen besonderen schädigenden Einfluß ausübte.

Mit Neo-Salvarsan wurden 26 Patienten behandelt (65 Injektionen). Eine Eiweißausscheidung nach einer Injektion war nie beobachtet worden.

Nur ein **Fall V.** bietet besonderes Interesse. In diesem war wohl nach der Injektion Albumen aufgetreten, zugleich aber mit einer Hämaturie. Diese Erscheinung beruhte aber darauf, daß das in destilliertem Wasser aufgelöste Neo-Salvarsan (0,9 gr) sehr schnell infundiert worden war. Bei Verwendung von 0,4 % NaCCl-Lösung haben wir etwas Ähnliches nie gesehen, auch nicht später beim selben Kranken.

Etwas anders verhalten sich die Fälle aus der Privatpraxis. Auch hier trenne ich die mit Alt- und Neo-Salvarsan behandelten Patienten.

23 Fälle wurden mit Salvarsan behandelt (47 Injektionen). Bei vorhergehender negativer Reaktion fand sich nach einer Injektion auch niemals eine Eiweißausscheidung, selbst bei mehrfachen Injektionen nicht. In drei Fällen war vor einer Injektion die Reaktion schon positiv. Diese gestalteten sich nach den Injektionen folgendermaßen:

Fall VI. Bei einer 28jährigen Frau, die bereits 6 intravenöse Salvarsaninjektionen erhalten hatte, ohne daß sich eine Veränderung des Urins gezeigt hatte, zeigte sich erst nach einer zwei Monate langen Hg-Behandlung (mit Stomatitis) eine leichte Albumenausscheidung, die auch durch eine weitere intravenöse Salvarsaninjektion weder günstig noch ungünstig beeinflußt wurde.

Fall VII. 34jähriger Mann mit latenter Syphilis. 2 Hg.-Salvarsankur. Bisher 4 Injektionen von

Ol. ciner. Albumenbefund.

3. 4. 0,5 gr Salvarsan intravenös

vorher: 0
nachher: 0

Dann weitere 4 Injektionen von
Ol. ciner.

1. 5. 0,5 gr Salvarsan intravenös

vorher: +
nach 16 Stunden: 0

Hier ist wohl die durch Hg. bedingte Albumenausscheidung unter der Salvarsanwirkung verschwunden.

Fall VIII. 30 jähriger Mann mit frischer sekundärer Lues.

Albumenbefund.

22. 12. 0,5 gr Salvarsan intravenös
vorher: +
nachher: 0

2. 1. 0,6 gr Salvarsan intravenös
vorher: 0
nachher: 0

Die anfängliche Albuminurie muß wohl als Syphiliszeichen angesehen werden.

Mit Neo-Salvarsan wurden 11 Patienten mit 29 Injektionen behandelt.

Bei diesen Fällen trat bei vorhergehender negativer Reaktion zweimal nach einer Injektion Albumen auf.

Fall IX. 29 jähriger Mann Lues II. Roseola. Vom 20. bis 29. 3. vier Injektionen mit 3,3 gr Neo-Salvarsan, dann 3 Hg.-Injektionen (schlecht vertragen). 14 Tage nach der letzten am:

Albumenbefund.

4. 5. 0,9 gr Neo-Salvarsan intravenös
vorher: 0
nachher: +

21. 5. 0,9 gr Neo-Salvarsan intravenös
vorher: 0
nachher: 0

Fall X. 26 jährige Frau mit Lues II. 22. 3. bis 1. 4. 2,4 gr Neo-Salvarsan in vier Injektionen ohne Erscheinungen

Albumenbefund.

am 13. 6. 0,6 gr Neo-Salvarsan
vorher: 0
nachher: +

am 25. 6. 0,6 gr Neo-Salvarsan
vorher und nachher: 0

Da sonstige Ursachen fehlen, können wir die vorübergehende Albumenausscheidung nur auf Rechnung des Neo-Salvarsans setzen.

Es würden sich im Gesamtresultat folgende Prozentsätze für das Auftreten von Eiweiß nach einer Salvarsaninjektion, und dadurch bedingt ergeben.

Mit Alt-Salvarsan wurden 97 Fälle mit 186 Injektionen behandelt. Eiweiß trat auf in 1 Falle = 1,03 %.

Mit Neo-Salvarsan wurden 40 Patienten mit 120 Injektionen behandelt. Eiweiß trat auf in 2 Fällen = 5 %.

Die größere Zahl beim Neo-Salvarsan ist wohl nicht durch das Neo-Salvarsan an sich bedingt, sondern erklärt sich daraus, daß die Injektionen meist verhältnismäßig hoher Dosen schnell aufeinander folgten. Beide Male handelte es sich um die fünfte Injektion, die erst nach einer langen Pause (1 bis 1 ½ Monate) angewandt worden war. Man könnte an eine Kumulationswirkung denken; vielleicht handelt es sich auch um einen zufälligen Befund. Denn nach einer weiteren intravenösen Neo-Salvarsaninjektion wurde in beiden Fällen kein Albumen mehr gefunden.

Es handelte sich dabei (Salvarsan sowie Neo-Salvarsan) stets um vorübergehende Eiweißausscheidung, nie um eine (toxische) Nephritis. Eine wirkliche Schädigung der Nieren durch Salvarsan (bzw. Neo-Salvarsan) haben wir selbst nie gesehen.

Reduzierende Substanzen.

Bevor ich auf die Resultate der Untersuchungen auf reduzierende Substanzen resp. Zucker eingehe, will ich bemerken, daß nie — weder in den von mir untersuchten Fällen noch in den klinischen oder denen der Privatpraxis — vor oder nach einer intravenösen Salvarsaninjektion Zucker gefunden wurde.

Auch reduzierende Substanzen habe ich selbst nie nachweisen können. Dasselbe Resultat ergaben die klinischen Fälle. Ein etwas anderes Bild boten die Befunde der Privatpraxis. 23 Patienten wurden mit Alt-Salvarsan behandelt. (47 Injektionen.)

Bei vorhergehender negativer Reaktion traten reduzierende Sustanzen in vier Fällen auf, und zwar zeigte deren Auftreten zum Salvarsan folgende Beziehungen.

Fall XI. (Vergl. Fall VI.) 28jährige Frau mit latenter Syphilis. Vorher 6 Salvarsaninjektionen ohne irgendwelchen pathologischen Harnbefund. Am Ende einer zwei Monate langen Hg-Kur bekam Patientin am 24. 7. 0,3 gr Salvarsan intravenös.

Harnbefund
vorher: 0
nachher: +

Fall XII. 40jähriger Kaufmann. Diagnose: Hirnsyphilis. Patient war früher schon mit Salvarsan und Quecksilber behandelt worden.

Harnbefund

Am 13. 1. 0,3 gr Salvarsan intravenös

vorher: 0
nachher: + (schwach)

am 10. 2. 0,4 gr Salvarsan intravenös

vorher: 0
nachher: 0

Fall XIII. 30jähriger Mann mit sekundärer Syphilis.

Harnbefund

22. 12. 0,5 gr Salvarsan intravenös

vorher: 0
nachher: 0

2. 1. 0,6 gr Salvarsan intravenös

vorher: 0
nachher: +

Die Reaktion hielt bis zum fünften Tage an.

Fall XIV. 45jährige Frau. Diagnose: Inoperables Carcinom der linken Ohrgegend.

Harnbefund

20. 1. 0,4 gr Salvarsan intravenös

vorher: 0
nachher: +

30. 1. 0,5 gr Salvarsan intravenös

vorher: 0
nachher: +

In drei Fällen waren vor den Salvarsaninjektionen schon reduzierende Substanzen nachzuweisen.

Bei einem 28 jährigen Patienten mit latenter Syphilis und einem 25 jährigen Mann wurde nach der Salvarsaninjektion die Reaktion negativ, bei diesem nach einem Tage wieder positiv. Der dritte Fall — 62 jähriger Mann mit Syphilis III. — bekam zwei Salvarsaninjektionen. Nach der ersten (0,2 gr) änderte sich der Harnbefund nicht. 10 Tage darauf erhielt der Patient die doppelte Dosis. Hier waren weder vor- noch nachher reduzierende Substanzen zu finden.

11 Patienten wurden mit 29 Neo-Salvarsaninjektionen behandelt.

Bei vorhergehender negativer Reaktion traten reduzierende Substanzen in zwei Fällen auf, welche beide besonders interessant waren.

Fall XV. 23 jähriger Patient mit Primaeraffekt.

	Harnbefund
Am 3. 6. 0,6 gr Neo-Salvarsan intravenös	vorher: 0
	nachher: +
5. 6. 0,9 gr Neo-Salvarsan intravenös	vorher: +
	nachher: 0
18. 6. 0,75 gr Neo-Salvarsan intravenös	vorher: +
	nachher: + +
20. 6. 0,6 gr Neo-Salvarsan intravenös	vorher: +
	nachher: 0

Nach der letzten Injektion Ausbruch eines Arsenexanthems.

Fall XVI. 44 jähriger Patient mit Syphilis I.

	Harnbefund
Am 28. 5. 0,75 gr Neo-Salvarsan intravenös	
	vorher: +
	nachher: + +

Die Steigerung der Reaktion beruhte z. T. jedenfalls auf der starken Vermehrung der Harnsäure.

	Harnbefund
30. 5. 0,75 gr Neo-Salvarsan intravenös	vorher: 0
	nachher: +

Hier waren keine harnsauren Salze vorhanden.

Bei einer 26jährigen Frau mit sekundaerer Syphilis traten nach der zweiten Salvarsaninjektion reduzierende Substanzen auf. Es folgten dann noch vier weitere Injektionen; bei der letzten trat noch einmal eine schwach positive Reaktion auf. Bei einem 24jährigen Patienten waren vor und nach der Salvarsaninjektion geringe Mengen von reduzierenden Substanzen vorhanden.

Auffallend nun ist bei diesen Fällen das verhältnismäßig häufige Auftreten von reduzierenden Substanzen. Einmal wäre ja eine Erklärung darin zu finden, daß einige Patienten der jüdischen Rasse angehörten, bei der man diese Reaktion häufig sehen kann. Ob hier die bekannte Neigung zum Diabetes mitspricht, ist natürlich schwer zu sagen, da niemals, auch nicht vorübergehend, das Auftreten von Zucker beobachtet wurde. Das Verhalten war ein so regelloses, daß wir daraus auf irgendwelche bestimmte Beziehungen zur Salvarsanwirkung nicht schließen können. Denn bald traten reduzierende Substanzen für kürzere oder längere Zeit im Urin auf, erst nach einer Salvarsan- resp. Neo-Salvarsaninjektion, bald waren sie vorhanden und verschwanden nachher, bald wieder konnten bei einer Injektion nur vorher, bei einer anderen nur nachher oder auch beide Male Reduktionen im Urin nachgewiesen werden. Ob ein größeres Material besser verwertbare Resultate ergeben würde, läßt sich schwer sagen. (Vergl. Bendig.)

Diazoreaktion.

Was das Auftreten einer Diazoreaktion betrifft, so hat sich ergeben, daß das Salvarsan selbst die Reaktion sicher nicht hervorruft. Dreimal wohl trat sie nach einer Salvarsaninjektion stark positiv auf, aber nur bei den Fällen, wo auch hohes Fieber aufgetreten war, also augenscheinlich nur als dessen Folge. Dagegen blieb bei einem dritten Fall, der ebenfalls 41° Fieber nach Salvarsan bekam, die Diazoreaktion dauernd negativ. Im besonderen verhielt sie sich zu den Salvarsaninjektionen bei diesen Fällen folgendermaßen. Es handelte sich beide Male um Kinder.

Fall XVII. 8jähriger Junge mit congenitaler Syphilis.

Yoha = 0,15 S. vorher: negativ
nach 4 Stunden: + zugleich Fieber 40°
„ 8 „ : + „ „

Später wurden noch zwei Salvarsaninjektionen gemacht, die kein Fieber hervorriefen. Die Diazoreaktion war auch negativ.

Fall XVIII. 6 Jahr alter Junge, Diagnose: Dermatitis herpetiformis.

0,1 gr Alt-Salvarsan intravenös

vorher: 0
nach 8 Stunden: 0
nach 14 Stunden: ++ Fieber 40,2°

Die Reaktion hielt bis zum sechsten Tage an, obwohl nach 24 Stunden schon kein Fieber mehr vorhanden war. Der Patient bekam noch einmal eine Salvarsaninjektion (gleiche Dosis) und es wiederholte sich dieselbe Reaktion. Mit dem wiederauftretenden Fieber zeigte sich auch eine positive Diazoreaktion, die erst am achten Tage negativ wurde.

Dreimal schien eine zuvor schon schwach positive Reaktion — brauner Schaum — nach der Salvarsaninjektion eine geringe Steigerung zu erfahren, trotzdem kein hohes Fieber vorhanden war. Aber auch diese Steigerung beruht wohl auf der gleichzeitigen leichten Temperaturerhöhung.

Der eine von diesen Patienten hatte vor drei Jahren eine Pneumonie durchgemacht, der andere litt an einem ausgedehnten Lupus facici, zeigte sonst aber keine pathologischen Erscheinungen. Wenn auch nach der Injektion eine Steigerung auftrat, so ist das Resultat kaum verwendbar. Diese Steigerung war so schwach, und einige Autoren halten die Diazoreaktion überhaupt nur dann für positiv, wenn roter Schaum sich bildet. Der eine von den letzten Fällen verdient besonderes Interesse, weil er typisch dafür ist, daß die stark positive Diazoreaktion vom Fieber abhängig ist und daß das Salvarsan keinen direkten Einfluß hat.

Fall XIX. 19 jähriges Mädchen mit Syphilis II. Kompensierte Mitralinsufficienz.

Vor der Salvarsaninjektion erscheint der Schaum etwas bräunlich. Die Patientin bekommt nach der Injektion hohes Fieber und der Schaum wird burgunderrot. Dasselbe wiederholte sich bei der zweiten Salvarsaninjektion. Die Patientin

bekommt nach 24 Stunden p. inj. ein Arsenexanthem, das mit einer Temperaturerhöhung auf 37,8° einherging. Zugleich wurde auch die Diazoreaktion stark positiv.

Blut.

Das Auftreten von Blut nach einer Salvarsaninjektion, soweit wir es als Folge einer Salvarsanwirkung hätten ansehen können, ist in keinem aller untersuchten Fälle beobachtet worden. Wohl trat einmal nach einer intravenösen Neo-Salvarsaninjektion eine Hämoglobinurie zugleich mit einer Haematurie auf. Dieses Vorkommnis beruhte wie schon oben erwähnt worden ist, aber darauf, daß das in destilliertem Wasser aufgelöste Neo-Salvarsan sehr schnell infundiert worden war. Wir können also aus unseren Untersuchungen schließen, daß die von uns angewandten Dosen von Salvarsan resp. Neo-Salvarsan und die Technik der Infusion selbst keine Schädigung des Blutes hervorriefen. Welche Veränderungen des Blutbildes nach Salvarsananwendung sich einstellen, darüber sind von Dorn Untersuchungen angestellt worden. Er hat nach intravenösen Salvarsaninjektionen eine Abnahme des Haemoglobingehalt festgestellt. Nach 24 Stunden waren die alten Werte wieder erreicht. Hand in Hand ging damit auch eine Verminderung der Erythrocytenzahl. Diese Veränderungen des Haemoglobingehalts zeigten sich im Urin durch das häufige Auftreten von Urobilin und Urobilinogen, das sich einige Stunden nach der Injektion kundgab. Andere Untersucher haben wieder überhaupt keine wesentlichen Veränderungen der Zahl der roten Blutkörperchen und des Hämoglobingehalts vor bzw. nach intravenöser Salvarsananwendung nachweisen können (Schwaer, Feramini u. a.). Auch hier wurden wesentliche Verschiedenheiten im Blutbild vor und nach den Injektionen nicht festgestellt (wird später veröffentlicht). Wir möchten deshalb glauben, daß die Verschiedenheit der Befunde (Dorn u. a.) vielleicht durch Verschiedenheit der Technik (z. B. Schnelligkeit der Infusion) bedingt ist. Auch die bei Syphilis zuweilen beobachtete leichte Auslaugung des Haemoglobins könnte einwirken.

Da im Anschluß an die Injektionen oft sehr schnell eine Vermehrung der roten Blutkörperchen auftritt (durch Neubildung) und Hand in Hand damit natürlich ein vermehrter

Zerfall der alten roten Blutkörperchen, so würde dadurch eine Steigerung der Gallenfarbstoffe bedingt, ohne daß man von einer schädlichen Wirkung des Salvarsans reden könnte. Jedenfalls macht z. B. auch Klein darauf aufmerksam, daß im Blut Zeichen eines starken Erythrocytenzerfalls fehlen, wie sie bei haemolytischer Urobilinurie vorhanden sein müßten. Das würde auch nicht für eine direkte Blutschädigung sprechen (s. auch Lévy-Bing und Duroeux).

Verhalten der Gallenfarbstoffe.

Eine genaue Besprechung verlangen wohl die Resultate über die Gallenfarbstoffsteigerung nach den Salvarsaninjektionen.

Bevor ich auf sie näher eingehe, will ich noch kurz vorausschicken, auf welchem Standpunkte die Wissenschaft heute über das Entstehen und Schicksal der Gallenfarbstoffe resp. Harnfarbstoffe steht. Ich halte mich hierin hauptsächlich an die Lehrbücher von Mehring, Abderhalden und Tigerstaedt. Wir unterscheiden heute eine große Anzahl von Gallenfarbstoffen. Sie alle aber sind teils Oxydations- teils Reduktionsprodukte des von der Leber zuerst gebildeten Farbstoffes, des Bilirubins. Dieses entsteht in der Leber durch den Zerfall von roten Blutkörperchen, die dort beständig zu Grunde gehen. Das Haemoglobin wird frei und zerfällt in Hämatin und den Eiweißkörper Globin. Ein Abbauprodukt des Hämatins ist dann das Bilirubin. Von den verschiedenen Oxydationsprodukten ist am besten das Biliverdin bekannt. Auf diesem beruht ja auch die Gmelinsche Gallenfarbstoffreaktion. Das Bilirubin nun wird im Darm durch die Bakterien Reduktionsprozessen unterworfen. Der normale Harn hat seine hellgelbe Farbe durch das Urobilin erhalten, welches nichts anderes ist, als ein Reduktionsprodukt des Bilirubins. Das Urobilinogen ist jedenfalls eine Vorstufe des Urobilins. Bei Icterus findet sich unveränderter Gallenfarbstoff im Harn, bisweilen auch bei beschleunigter Darmperistaltik wie z. B. bei Typhus.

Bei Arsenvergiftungen kommt es nun zu einem bedeutenden Zerfall von roten Blutkörperchen. Die Leber bildet für das Gift eine Art Filter. Ist die Menge des Giftes sehr groß, so kommt es zu einer bedeutend vermehrten Gallenfarbstoffausscheidung, so daß nicht alles Bilirubin im Darm zu Urobilin reduziert werden

kann. Die Folge ist dann der Übertritt des nicht reduzierten Bilirubins in den Kreislauf, also die Entstehung des Icterus. Wir selbst haben nach Salvarsan allerdings nie einen Icterus entstehen sehen, auch nicht vorübergehend und nicht in abortiver Weise als leichte icterische Verfärbung. Da nun das Salvarsan eine wesentliche Blutveränderung nicht bedingt, so müssen wir die Ursache einer etwa vermehrten Gallenfarbstoffbildung wohl in der Leber suchen. So hat z. B. Aladow festgestellt, allerdings bei Hunden und nach intramusculaerer Anwendung, daß der Injektion eine reflektorische Hemmung der Magensekretion und eine Beschränkung der Gallenabsonderung folgt, die aber bald von katarrhalischer Schwellung der Schleimhaut und langdauernder Hyperproduktion von Galle abgelöst wird. Daß eine direkte toxische Einwirkung auf die Leber möglich ist, beweisen auch die Fälle von Lévy-Bing und Duroeux.

Die deutliche heftige Wirkung des Arsens auf die Leber beweisen auch meine Resultate. Schon auf Gaben von 0,15 bis 0,3 gr Salvarsan, welches 0,05 bis 0,1 gr Arsen, allerdings sehr fest gebunden, enthält, zeigte sich bei Erwachsenen vermehrte Gallenfarbstoffbildung.

Was nun das Verhalten der Gallenfarbstoffe nach Salvarsaninjektionen betrifft, so ergaben sich folgende Resultate.

Gallenfabstoffe traten auf:

bei	93	Injektionen	59 mal	= 64,13 %
davon „	50	Patienten	36 „	= 72 %
hiervon „	28	Männern	23 „	= 82 %
	16	Frauen	9 „	= 56,3 %
	6	Kindern	3 „	= 50 %

Von diesen Patienten waren

21	Syphilitische	18 mal	= 85,7 %

Hiervon waren:

10	Männer	9 mal = 90 %
10	Frauen	9 „ = 90 %

1 Kind ebenfalls Steigerung der Farbstoffe.

29 Patienten mit verschiedenen anderen Krankheiten wurden mit Salvarsan behandelt.

Eine Steigerung irgend eines Farbstoffes trat auf:

17 mal = 58,6 %.

Nach den 48 ersten Injektionen trat eine Steigerung auf 31 mal = 64,5 %. Nach den 22 zweiten resp. dritten und vierten Injektionen trat eine Steigerung auf:

	15 mal	= 68,1 %
hiervon bei 9 Männern	8 „	= 89,9 %
9 Frauen	6 „	= 66,6 %
Bilirubin trat 12 mal auf		= 24 %
4 mal eigentlich nur deutlich		= 8 %
Urobilin trat auf 14 mal		= 28 %
Urobilinogen trat auf 29 mal		= 58 %

Alle drei zusammen traten nie auf. Zwei gleichzeitig (fast ausschließlich Urobilin und Urobilinogen) 13 mal = 26 %.

Ein Auftreten von Gallenfarbstoffen resp. ihre Steigerung nach Salvarsaninjektionen war also in 72 % nachzuweisen. Daß wir niemals einen Icterus zu verzeichnen hatten, stimmt mit dem Resultat der Bilirubinreaktion überein. Von den 93 Salvarsaninjektionen nur 4 mal eine deutliche Reaktion, aber auch nicht stark, wie man sie etwa beim Icterus findet.

Am häufigsten fand sich Urobilinogen im Harn. Die Ursache hierfür scheint mir in den sehr häufig vorkommenden Diarrhoen zu liegen. Infolge der angeregten Peristaltik ist dem Bilirubin zu wenig Zeit gegeben, sich vollständig zu Urobilin zu reduzieren. Eine weit wichtigere Frage wäre die der Kumulation. Meine Resultate bieten dafür keine Anhaltspunkte. Das spräche dafür, daß nicht allein dem Salvarsan die Schuld in der Gallenfabstoffsteigerung zuzusprechen ist. Die Farbstoffreaktion traten 1 bis 6 Stunden nach der Injektion auf und waren in der Regel nach 2 bis 3 Tagen verschwunden. Die nächstfolgenden Salvarsaninjektionen zeigten keine verstärkten Reaktionen. Auch das schnelle Aufeinanderfolgen von Infusionen hatte keinen Einfluß. Die Resultate gaben noch zu folgenden Fragen Anlaß.

Erstens einmal, war ein Unterschied zwischen den mit Syphilis und den mit anderen Krankheiten behafteten Patienten zu bemerken? Da die Zahl eine zu geringe ist, läßt sich aus dem Unterschied der Prozentsätze kaum ein Urteil fällen. Immerhin scheint bei Syphilis häufiger eine Steigerung der Gallenfarbstoffe einzutreten. (Vergl. Übersicht.) Wir können aus unseren Untersuchungen schließen, daß das Salvarsan (spezifische

Arsenwirkung?) eine mäßige Steigerung der Gallenfarbstoffbildung bedingt, und daß diese zusammen mit der Syphilisinfektion noch deutlicher wird.

Auffallend ist der Unterschied der Reaktionen bei Männern und Frauen. Bei jenen trat Gallenfarbstoffsteigerung in 82 %, bei diesen in nur 56 % ein. Die Frage liegt hier nahe, ob nicht doch etwa der Alkoholgenuß eine Rolle spielt. Allerdings wäre auch dagegen einzuwenden, daß der Prozentsatz bei den syphilitischen Männern und Frauen der gleiche war, auf der anderen Seite aber dafür, daß von den syphilitischen Frauen ein gewisser Prozentsatz dem Kellnerinnenstande angehörte, andere wiederum Prostituierte waren, also zwei Klassen, denen reichlicher Alkoholgenuß nicht fremd ist.

Ferner ergeben meine Resultate, daß bei der Steigerung der Farbstoffe Alter oder die Höhe der Dosis gar keine Rolle spielen. Die Reaktionen sind sowohl bei Kindern wie auch bei Frauen und Männern in allen Altersstadien eingetreten. Ebenso haben kleinere sowie größere Dosen Salvarsan diese Erscheinungen hervorgerufen.

Unwillkürlich muß man sich noch die Frage vorlegen, warum nicht bei allen Untersuchungen Steigerungen auftraten. Das Arsen ist für jeden ein Blutgift, Erythrocyten gehen also wohl auch regelmäßig zu Grunde bei der intravenösen Salvarsananwendung, wenn auch das Salvarsan zunächst keine reine Arsenwirkung wegen dessen fester Bindung zeigt. Wenn bei 28 % der Fälle sich keine Steigerung bemerkbar machte, so können hierfür verschiedene Momente einwirken.

Einmal könnte die größere oder geringere Schnelligkeit, mit der die Salvarsanlösung einfließt und deren Konzentration von Bedeutung sein. In Frage käme auch eine verschiedene Arsenempfindlichkeit der einzelnen Patienten. Dosis, Körpergewicht sind jedenfalls nicht von besonderer Bedeutung. Soweit wir das aus unseren Untersuchungen erschließen können, kommen wohl verschiedene Bedingungen zusammen, weniger ein einzelnes Moment. Wenigstens haben wir aus unseren Untersuchungen auf irgend etwas Regelmäßiges nicht schließen können. Vieleicht ist bei diesen 28 % auch eine Steigerung vorhanden gewesen, nur daß die Veränderung so gering war, daß das „Reagenz“ hier nicht hat anzeigen können.

Das einzig gemeinsame Moment, das wir haben feststellen können, ist das Auftreten von Diarrhoen, das ja eine vermehrte Gallenstoffausscheidung erklären kann und auch erklären würde, daß in unserer Beobachtung die Höhe der Dosis sowie das Lebensalter ohne Einfluß gewesen ist. Daß auch die Beobachtungen nicht sehr für eine Beziehung zu einem starken Blutzerfall sprechen, zeigen auch die vorliegenden Literaturangaben. (Vergl. Kap. Blut.)

Ob daneben noch eine direkte Einwirkung auf die Leber vorhanden ist, erlauben unsere Ergebnisse nicht zu entscheiden. Doch spricht dafür neben der oben berichteten Literatur auch die größere Häufigkeit der positiven Befunde bei Syphiliskranken.

Aus unseren Untersuchungen können wir schließen, daß **intravenöse Salvarsanzuführungen bei nicht zu großen Dosen und in nicht zu kurzen Zwischenräumen eine direkte Schädigung des Blutes, der Leber und der Nieren nicht bedingen. Daß vorübergehende Schädigungen auftreten können, ist ja verschiedentlich beobachtet worden. Ob dabei das Salvarsan immer die Hauptschuld trägt, ist mindestens zweifelhaft. Dauernde Schädigungen sind jedenfalls selten. Nach dem aber, was an vorübergehenden Schädigungen bekannt ist, und nach unseren eigenen Beobachtungen kann man derartige Vorkommnisse nicht nur auf andere Momente beziehen, die selbstverständlich in einem oder anderem Falle von Bedeutung sein können.**

Daß das Salvarsan bzw. Neo-Salvarsan auch schwere Schädigungen bedingt, besonders in hohen und häufig wiederholten Dosen, erscheint nach den bisher vorliegenden Berichten zweifellos. Das ist aber ein Verhalten, das wir schließlich bei jedem Medikament finden. Deshalb haben wir uns bemüht, in der vorliegenden Arbeit einen Beitrag zu liefern zur Frage, welche Bedingungen beim Auftreten bestimmter Salvarsannebenwirkungen beteiligt sind. Daß unsere Untersuchungen so wenig Positives ergeben haben, dürfen wir wohl darauf zurückbeziehen, daß, von wenigen Fällen abgesehen, sowohl Salvarsan sowie Neo-Salvarsan nur in mittleren Dosen und größeren Zwischenräumen angewendet worden sind.

Zum Schluß meiner Arbeit obliegt mir noch die angenehme Pflicht Herrn Prof. Dr. Zieler für die gütige Überweisung der Arbeit, sowie für die liebenswürdige Unterstützung bei der Abfassung derselben meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Ich, Günther Schoenborn gen. Reimann, bin geboren am 25. Oktober 1885 zu Beutschen, Provinz Posen, als Sohn des Amtsrichters Reimann, und wohne zur Zeit in Würzburg. Ostern 1907 erwarb ich mir am humanistischen Gymnasium zu Pleß in Ober-Schlesien das Reifezeugnis. Hierauf besuchte ich die Universitäten München 2, Heidelberg 1, Erlangen 2, München 1, Breslau 1, Würzburg 3. Die ärztliche Prüfung habe ich an der Universität Würzburg am 10. Mai 1912 abgelegt. Als Medizinalpraktikant bin ich seit 5. Juni an der Syphilidoklinik zu Würzburg beschäftigt.

Vorstehende Dissertation habe ich unter Leitung des Herrn Prof. Dr. Zieler verfaßt.

Würzburg, den 2. Oktober 1912.

Günther Schoenborn gen. **Reimann.**